

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61M 1/16		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/02604
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	20. Januar 2000 (20.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04689 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1999 (06.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 30 662.8 9. Juli 1998 (09.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRE- SENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, D-61352 Bad Homburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOLDAU, Rainer [DE/DE]; Arnsteiner Strasse 5, D-97440 Schraudenbach (DE). STEIL, Helmut [DE/DE]; Berliner Strasse 2a, D-61231 Bad Nauheim (DE). (74) Anwälte: OPPERMAN, Frank usw.; John-F.-Kennedy-Strasse 4, D-65189 Wiesbaden (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: METHOD FOR DETERMINING DIALYSANCE AND DEVICE FOR CARRYING OUT THE METHOD			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER DIALYSANCE UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES VERFAHRENS			
(57) Abstract			
<p>According to the inventive method for determin- ing the dialysance of a dialysis machine during an ex- tracorporeal blood treatment, the concentration of a par- ticular substance in the dialysis liquid is altered in the channel of the dialysis liquid, upstream of the dialysis machine. The concentration of said substance is al- tered based on a predetermined starting value and then restored to the starting value. The concentration of the substance in the dialysis liquid is measured with a mea- suring device (17, 18) located upstream or downstream of the dialysis machine. The quotient from the integral of the difference between the outgoing concentration in the dialysis liquid $c_{do}(t)$ and the predetermined starting value c_{do1} over time and the integral of the difference between the incoming concentration in the dialysis liq- uid $c_{di}(t)$ and the starting value c_{di1} over time is cal- culated in an evaluation and arithmetic unit (23) and the dialysance is then determined based on the quotient calculated and the flow rate Q_d of the dialysis liquid in the channel of the dialysis liquid.</p>			

(57) Zusammenfassung

Zur Bestimmung der Dialysance eines Dialysators während einer extrakorporalen Blutbehandlung wird die Konzentration eines bestimmten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert verändert und wieder auf den Anfangswert eingestellt, wobei die Konzentration des Stoffes in der Dialysierflüssigkeit mit einer stromauf bzw. stromab des Dialysators angeordneten Meßeinrichtung (17, 18) gemessen wird. In einer Auswert- und Recheneinheit (23) wird der Quotient aus dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$ und dem vorgegebenen Anfangswert c_{dol} über die Zeit und dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$ und dem Anfangswert c_{dil} über die Zeit berechnet und die Dialysance D wird aus dem ermittelten Quotienten und der Flußrate Q_d der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg bestimmt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Bestimmung der Dialysance und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der Dialysance eines Dialysators während einer extrakorporalen Blutbehandlung sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Eine wesentliche Aufgabe der Nieren des Menschen liegt in der Absonderung harnpflichtiger Stoffe aus dem Blut und der Regelung der Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung. Die Hämodialyse stellt ein Behandlungsverfahren zur Kompensation von Fehlfunktionen der Nieren bezüglich der Entfernung der harnpflichtigen Stoffe und der Einstellung der Elektrolyt-Konzentration im Blut dar.

Das Blut wird bei der Hämodialyse in einem extrakorporalen Kreislauf durch die Blutkammer eines Dialysators geleitet, die über eine semipermeable Membran von einer Dialysierflüssigkeitskammer getrennt ist. Die Dialysierflüssigkeitskammer wird von einer die Blutelektrolyte in einer bestimmten Konzentration enthaltenen Dialysierflüssigkeit durchströmt. Die Stoffkonzentration (c_d) der Dialysierflüssigkeit entspricht der Konzentration des Blutes eines Gesunden. Während der Behandlung wird das Blut des Patienten und die Dialysierflüssigkeit an beiden Seiten der Membran im allgemeinen im Gegenstrom mit einer vorgegebenen Flußrate (Q_b bzw. Q_d) vorbeigeführt. Die harnpflichtigen Stoffe diffundieren durch die Membran von der Blutkammer in die Kammer für Dialysierflüssigkeit, während gleichzeitig im Blut und in der Dialysierflüssigkeit vorhandene Elektrolyte von der Kammer höherer Konzentration zur Kammer niedrigerer Konzentration diffundieren. Durch

Anlegen eines Transmembrandrucks kann der Stoffwechsel zusätzlich beeinflusst werden.

Um das Blutbehandlungsverfahren optimieren zu können, ist die Bestimmung von Parametern der Hämodialyse während der extrakorporalen Blutbehandlung (in-vivo) notwendig. Von Interesse ist insbesondere der Wert für die Austauschleistung des Dialysators, die durch die sogenannte "Clearance" bzw. "Dialysance D" dargestellt wird.

Als Clearance für einen bestimmten Stoff K wird dasjenige virtuelle (errechnete) Blutvolumen bezeichnet, das pro Minute unter definierten Bedingungen im Dialysator vollkommen von einem bestimmten Stoff befreit wird. Die Dialysance ist ein weiterer Begriff zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit eines Dialysators, bei dem die Konzentration der eliminierten Substanz in der Dialysierflüssigkeit berücksichtigt wird. Neben diesen Parametern zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit des Dialysators sind noch andere Parameter von Bedeutung, wie die Werte des wäßrigen Anteils des Blutes, des Blutvolumens und der Bluteingangskonzentration etc..

Die meßtechnisch-mathematische Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren und die Bestimmung der vorgenannten Parameter der Dialyse ist relativ komplex. Hinsichtlich der Berechnungsgrundlagen wird auf Sargent, J.A., Gotch, F.A.,: Principles and biophysics of dialysis, in: Replacement of Renal Function by Dialysis, W. Drukker, F.M. Parsons, J.F. Maher (Hrsg). Nijhoff, Den Haag 1983 verwiesen.

Die Dialysance bzw. die Clearance kann für einen gegebenen Elektrolyten, beispielsweise Natrium, bei einer Ultrafiltrationsrate von Null wie folgt bestimmt werden. Die Dialysance D ist gleich dem Verhältnis zwischen dem blutseitigen Massentransport für diesen Elektrolyten ($Q_b \times (c_{bi} - c_{bo})$) und der

Konzentrationsdifferenz dieses Elektrolyten zwischen dem Blut und der Dialysierflüssigkeit am jeweiligen Eingang des Dialysators ($c_{bi} - c_{di}$).

$$D = Q_b \cdot \frac{c_{bi} - c_{bo}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (1)$$

Aus Gründen der Massenbilanz gilt:

$$Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = -Q_d \cdot (c_{di} - c_{do}) \quad (2)$$

Aus den beiden oben genannten Gleichungen (1) und (2) folgt:

$$D = Q_d \cdot \frac{c_{di} - c_{do}}{c_{bi} - c_{di}} \quad (3)$$

Dabei bedeuten in (1) bis (3):

Q_b = effektiver Blutfluß

Q_d = Dialysierflüssigkeitsfluß

c_b = Stoffkonzentration im Blut

c_d = Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit

i = Eingang des Dialysators

o = Ausgang des Dialysators

Der effektive Blutfluß ist der Fluß des Blutanteils, in dem die zu entfernenden Stoffe gelöst sind, d.h., er bezieht sich auf das (wäßrige) Lösungsvolumen für

diesen Stoff. Je nach Stoff kann das der Plasmawasserfluß oder der Blutwasserfluß, d.h. der gesamte Wasseranteil im Vollblut sein.

Die bekannten Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse basieren auf den obigen Überlegungen. Dabei besteht das Bestreben, ohne einen direkten Meßeingriff in die Blutseite auszukommen, da dieser nämlich eine nicht unerhebliche Gefahrenquelle darstellt. Die zu bestimmenden Größen müssen daher allein aus dialysatseitigen Messungen abgeleitet werden.

Die DE 39 38 662 C2 (EP 0 428 927 A1) beschreibt ein Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse, bei dem der Dialysat-Elektrolyttransfer jeweils bei zwei unterschiedlichen Dialysateingangskonzentrationen gemessen wird. Unter der Annahme, daß die Bluteingangskonzentration konstant ist, wird nach dem bekannten Verfahren die Dialysance dadurch bestimmt, daß die Differenz zwischen den Differenzen der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite und der Ausgangsseite des Dialysators zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Messung bestimmt wird, diese durch die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite zum Zeitpunkt der ersten Messung und der zweiten Messung geteilt wird und mit dem Dialysierflüssigkeitsfluß multipliziert wird. Bei diesem Verfahren erweist sich die verhältnismäßig lange Meßzeit als nachteilig, die darauf zurückzuführen ist, daß nach dem Einstellen der Dialysierflüssigkeit auf den neuen Eingangskonzentrationswert sich am Dialysatorausgang erst ein stabiler Gleichgewichtszustand einstellen muß, bevor der neue Meßwert aufgenommen werden kann. Es dauert systembedingt einen gewissen Zeitraum, bis ein Leitfähigkeitssprung am Dialysatoreingang zu stabilen Verhältnissen am Dialysatorausgang führt. Darüber hinaus ist auch ein relativ langer Zeitraum erforderlich, um geräteseitig einen konstanten Wert für die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration einzustellen.

Die EP 0 272 414 B1 beschreibt eine Vorrichtung zur Bestimmung der Veränderung des intravasalen Blutvolumens während der Hämodialyse. Neben dem intravasalen Blutvolumen soll auch die Dialysance des Dialysators bestimmt werden. Das Meßverfahren zur Bestimmung der Dialysance wird nicht im einzelnen beschrieben, es wird jedoch vorgeschlagen, zur Bestimmung der Dialysance Leitfähigkeitsmessungen sowohl auf der Blut- als auch auf der Dialysierflüssigkeitsseite vorzunehmen, wobei das Integral über die Leitfähigkeitsveränderung auf der Blut- und Dialysierflüssigkeitsseite gebildet werden soll.

In dem Aufsatz von Niels A. Lassen, Ole Henriksen, Per Sejrson in Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Vol. 3, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, Part I, American Physiological Society, 1983, wird die Bolusantwort eines intrakorporalen Kreislaufs auf eine Injektion und eine anschließende Messung der Konzentration näher behandelt, wobei Fragen der Signalfaltung eine wichtige Rolle spielen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, daß eine schnelle Bestimmung der Dialysance während einer extrakorporalen Blutbehandlung erlaubt. Darüber hinaus liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens bereitzustellen.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß mit den im Patentanspruch 1 bzw. 4 angegebenen Merkmalen.

Zur Bestimmung der Dialysance D wird die Konzentration eines bestimmten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators (Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration c_{di}) ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert c_{di1} verändert und wieder auf den Anfangswert eingestellt. Beispielsweise kann dem Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators ein Bolus einer hypertonen NaCl-Lösung zugeführt

werden, der auf die Dialysebehandlung keinen Einfluß hat. Dann wird die Konzentration des Stoffes in der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration c_{do}) gemessen, die sich ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert verändert und wieder auf den Anfangswert einstellt. Wenn die Änderung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration in ihrem zeitlichen Verlauf nicht bekannt ist, wird die Konzentration des Stoffes auch stromauf des Dialysators gemessen.

Die Bestimmung der Dialysance beruht auf der Berechnung von zwei Integralen, aus denen der Quotient gebildet wird. Es wird der Quotient aus dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration c_{do} und dem Anfangswert c_{d0} über die Zeit und dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration c_{di} und dem Anfangswert c_{d1} über die Zeit berechnet und die Dialysance wird unter Heranziehung des Quotienten und der vorgegebenen Flußrate der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg bestimmt. Die Integration kann dabei innerhalb relativ enger Grenzen erfolgen, die sich an der Breite des Konzentratbolus orientieren.

Vorteilhaft ist, daß es nicht erforderlich ist, einen konstanten Wert für die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration einzustellen. Es genügt, die relativ unkontrollierte Zugabe eines Konzentratbolus in die Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung.

Die Dialysierflüssigkeitseingangs- bzw. -ausgangskonzentration wird vorzugsweise durch Messung der Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit bestimmt. Anstelle von Leitfähigkeitssensoren können aber auch optische und andere Sensoren zur Messung der Dialysierflüssigkeitseingangs- bzw. -ausgangskonzentration im Dialysierflüssigkeitsweg angeordnet sein.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert.

Es zeigen:

Figur 1 die Vorrichtung zur Bestimmung der Dialysance zusammen mit den wesentlichen Komponenten einer Hämodialysevorrichtung in schematischer Darstellung und

Figur 2 die Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration als Funktion der Zeit.

Die Vorrichtung zur Bestimmung der Dialysance D des Dialysators einer Dialysevorrichtung kann eine separate Baugruppe bilden. Sie kann aber auch Bestandteil der Dialysevorrichtung sein, zumal einige Komponenten der Vorrichtung zur Bestimmung der Dialysance in den bekannten Dialysevorrichtungen bereits vorhanden sind. Nachfolgend wird die Vorrichtung zur Bestimmung der Dialysance zusammen mit den wesentlichen Komponenten der Dialysevorrichtung beschrieben.

Die Dialysevorrichtung weist einen Dialysator 1 auf, der durch eine semipermeable Membran 2 in eine Blutkammer 3 und eine Dialysierflüssigkeitskammer 4 unterteilt ist. Von dem Patienten führt eine Blutzuführleitung 5 zu dem Einlaß der Blutkammer 3 und eine Blutabführleitung 6 führt von dem Auslaß der Blutkammer 3 zurück zum Patienten. In die Blutzuführleitung 5 ist eine die Flußrate des Blutes im extrakorporalen Kreislauf vorgebende Blutpumpe 7 geschaltet.

Der Einlaß der Dialysierflüssigkeitskammer 4 ist über eine Dialysierflüssigkeitszuführleitung 8 mit einer Dialysierflüssigkeitsquelle 9 und

der Auslaß der Dialysierflüssigkeitskammer ist über eine Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 10 mit einem Abfluß 11 verbunden. In die Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 10 ist eine die Flußrate der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg vorgebende Dialysierflüssigkeitspumpe 12 geschaltet.

Die Blutpumpe 7 und die Dialysierflüssigkeitspumpe 12 werden über Steuerleitungen 13, 14 von einer zentralen Steuereinheit 15 der Dialysevorrichtung angesteuert, die über eine Eingabeeinheit 16 verfügt, mit der die Fördermengen der Pumpen vorgegeben werden können.

In der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung 8 und der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 10 ist jeweils eine Meßeinrichtung 17, 18 zur Bestimmung der Stoffkonzentration der Dialysierflüssigkeit am Eingang des Dialysators 1 und der Stoffkonzentration der Dialysierflüssigkeit am Ausgang des Dialysators angeordnet. Die Meßeinrichtungen 17, 18 zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration cdi, cdo weisen stromauf und stromab des Dialysators 1 angeordnete Leitfähigkeitssensoren auf, die vorzugsweise die temperaturkorrigierte Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit auf der Basis der Na-Konzentration messen. Die Leitfähigkeitssensoren sind über Datenleitungen 19, 20 mit einer Speichereinheit 21 verbunden. Die Speichereinheit 21 empfängt die Meßwerte der Sensoren und speichert diese in zeitlicher Abfolge ab. Über eine Datenleitung 22 werden die Meßwerte einer Rechen- und Auswertereinheit 23 zugeführt. Von der zentralen Steuereinheit 15 der Dialysevorrichtung empfängt die Rechen- und Auswertereinheit über die Datenleitung 24 die von der Dialysierflüssigkeitspumpe 12 vorgegebene Flußrate der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg. An der Rechen- und Auswertereinheit ist über eine Datenleitung 25 eine Anzeigeeinheit 26 angeschlossen, auf der die Dialysance D des Dialysators 1 und ggf. weitere Parameter der Hämodialyse zur Anzeige gebracht werden.

Zur Veränderung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration c_{di} ist stromauf des Dialysators 1 eine Einrichtung 27 vorgesehen. Mit der Einrichtung 27 kann der in den Dialysator 1 fließenden Dialysierflüssigkeit ein Konzentratbolus aufgegeben werden, so daß sich die Na-Konzentration der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators kurzzeitig erhöht.

Der Ablauf der Messung zur Bestimmung der Dialysance D wird von einer Steuereinheit 28 gesteuert, an der die Einrichtung 27 zur Veränderung der Na-Konzentration der Dialysierflüssigkeit und die Rechen- und Auswertereinheit 23 über Datenleitungen 29, 30 angeschlossen sind.

Nachfolgend wird der in der Steuereinheit 28 festgelegte Programmablauf zur Messung der Dialysance D im einzelnen erläutert.

Zu Beginn der Messung strömt die Dialysierflüssigkeit, die eine vorgegebene Na-Konzentration aufweist, durch die Dialysierflüssigkeitskammer 4, des Dialysators 1 mit einer von der Dialysierflüssigkeitspumpe 12 vorgegebenen Flußrate Q_d . Die Einrichtung 27 erhöht nun die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration c_{di} innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (Konzentratbolus), die mittels des stromauf des Dialysators angeordneten Leitfähigkeitssensors 17 erfaßt wird. Die sich bei der Dialyse einstellende Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration c_{do} wird mittels des stromab des Dialysators angeordneten Leitfähigkeitssensors 18 erfaßt.

Figur 2 zeigt den seitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration c_{di} , c_{do} stromauf bzw. stromab des Dialysators. Aus der vorgegebenen Dialysierflüssigkeitsflußrate Q_d , dem Anfangswert der Dialysierflüssigkeitsausgangs- c_{do1} und -eingangskonzentration c_{di1} und dem zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitseingangs- und

-ausgangskonzentration $c_{di}(t)$, $c_{do}(t)$ berechnet die Rechen- und Auswerteinheit die Dialysance D nach der folgenden Gleichung:

$$D = Qd \left(1 - \frac{\int_{\text{Bolus}} (c_{do}(t) - c_{do1}) dt}{\int_{\text{Bolus}} (c_{di}(t) - c_{di1}) dt} \right) \quad (3)$$

Die berechnete Dialysance D wird dann auf der Anzeigeeinheit 26 zur Anzeige gebracht. Wenn die Dialysance D bekannt ist, können noch weitere hämodynamische Parameter, beispielsweise die Bluteingangskonzentration c_{bi} nach Gleichung (3) berechnet und angezeigt werden.

Der Nenner $\int (c_{di}(t) - c_{di1}) dt$ entspricht der in Figur 2 mit A bezeichneten Fläche unter der Kurve I, die den zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration c_{di} angibt. Der Zähler $\int (c_{do}(t) - c_{do1}) dt$ entspricht der Fläche B unter der den zeitlichen Verlauf der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration c_{do} angegebenden Kurve II.

Die Integrationsgrenzen können so bestimmt werden, daß sich die Dialysance D mit ausreichender Genauigkeit ermitteln läßt. Dabei orientieren sich die Integrationsgrenzen an der Breite des Konzentratbolus.

Zur Vereinfachung des Verfahrens können auch empirische Skalierungsfaktoren für den Quotienten oder getrennt für einzelne Integrale Verwendung finden, um systematische Abweichungen durch z.B. zu kleine Integrationsgrenzen zu berücksichtigen.

Des weiteren kann anstelle der Formel (4) die nachfolgende Formel (5)

Verwendung finden, falls eine Ultrafiltrationsrate $UF \neq 0$ und $UF \ll Q_B$ angewendet wird.

$$D = \frac{[\int (cdi(t) - cdi1)dt - \int (cdo(t) - cdo1)dt]Qd - UF(\int (cdo(t) - cdo1)dt)}{\int (cdi(t) - cdi1)dt (1 - \frac{UF}{Qb})}$$

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Dialysance eines Dialysators während einer extrakorporalen Blutbehandlung, bei der das zu behandelnde Blut in einem extrakorporalen Kreislauf die Blutkammer des durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators durchströmt und Dialysierflüssigkeit in einem Dialysierflüssigkeitsweg die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysator mit einer vorgegebenen Flußrate durchströmt, wobei

die Konzentration eines bestimmten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators (Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$) ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert c_{di1} verändert und wieder auf den Anfangswert eingestellt wird, so daß sich die Konzentration des Stoffes in der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$) ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert c_{do1} verändert und wieder auf den Anfangswert einstellt,

die Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$ gemessen wird und

aus der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration und der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration die Dialysance D bestimmt wird,

dadurch gekennzeichnet,

daß der Quotient aus dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$ und dem Anfangswert c_{do1} über die Zeit t und dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$ und dem Anfangswert c_{di1} über die Zeit t berechnet und die Dialysance D auf der Grundlage des ermittelten Quotienten und der vorgegebenen Flußrate Q_d der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg bestimmt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration stromauf des Dialysators gemessen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangs- bzw. -ausgangskonzentration die Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit gemessen wird.
4. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Verbindung mit einer Blutbehandlungsvorrichtung, bei der das zu behandelnde Blut in einem extrakorporalen Kreislauf die Blutkammer des durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators durchströmt und Dialysierflüssigkeit in einem Dialysierflüssigkeitsweg die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators durchströmt, wobei in den Dialysierflüssigkeitsweg eine die Flußrate Q_d der Dialysierflüssigkeit vorgebende Dialysierflüssigkeitspumpe geschaltet ist, mit

einer Einrichtung (27) zum Verändern der Konzentration eines bestimmten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf des Dialysators

(Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$) ausgehend von einem vorgegebenen Anfangswert c_{di1} und zum Einstellen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration wieder auf den Anfangswert,

einer Meßeinrichtung (18) zum Messen der Konzentration des Stoffes in der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators (Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$) und

einer Rechen- und Auswerteinheit (23) zum Bestimmen der Dialysance D aus der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$ und der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$,

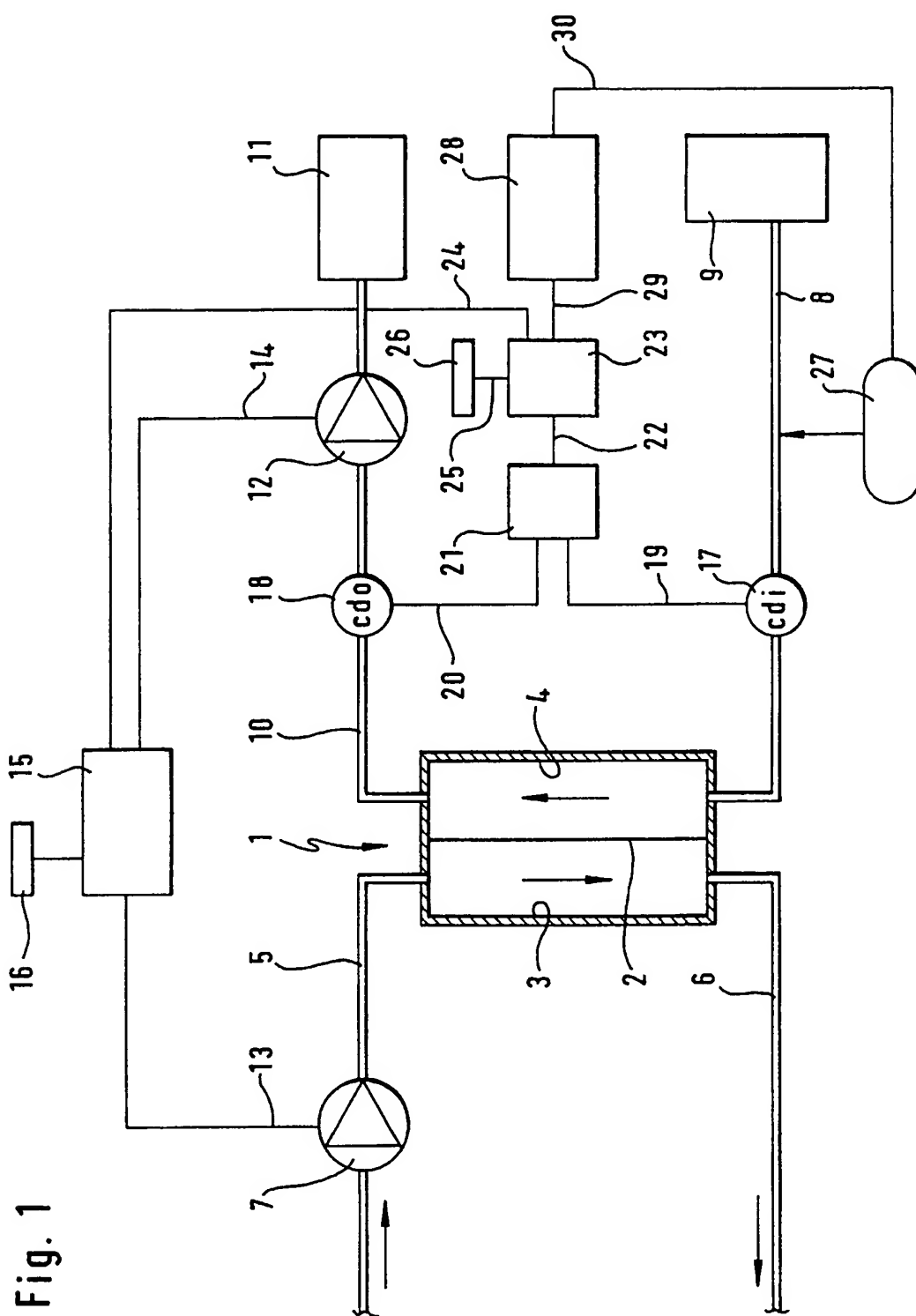
dadurch gekennzeichnet,

daß die Rechen- und Auswerteinheit (23) derart ausgebildet ist, daß der Quotient aus dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration $c_{do}(t)$ und dem vorgegebenen Anfangswert c_{do1} über die Zeit t und dem Integral der Differenz zwischen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$ und dem Anfangswert c_{di1} über die Zeit t berechnet und die Dialysance D auf der Grundlage des ermittelten Quotienten und der vorgegebenen Flußrate Q_d der Dialysierflüssigkeit im Dialysierflüssigkeitsweg bestimmt werden kann.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Meßeinrichtung (17) zum Messen der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration $c_{di}(t)$ stromauf des Dialysators vorgesehen ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung zum Messen der Dialysierflüssigkeitseingangs- bzw.

-ausgangskonzentration $c_{di}(t)$, $c_{do}(t)$ einen im Dialysierflüssigkeitsweg stromauf bzw. stromab des Dialysators angeordneten Leitfähigkeitssensor (17, 18) aufweist.

1 / 2



2 / 2

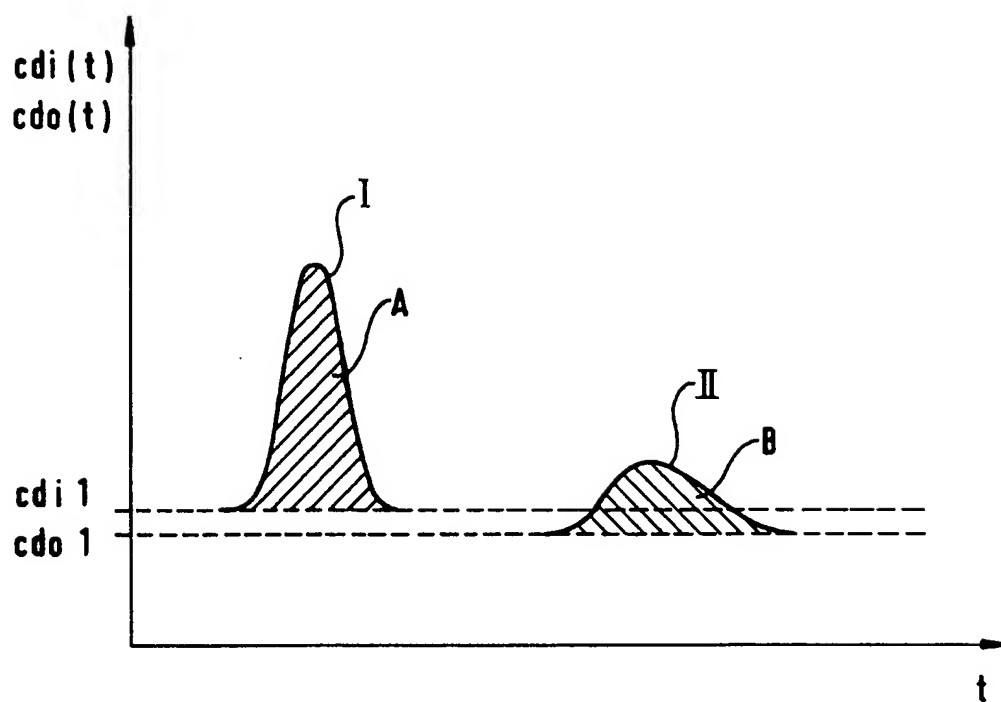


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 99/04689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61M1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	POLASCHEGG H D: "AUTOMATIC, NONINVASIVE INTRADIALYTIC CLEARANCE MEASUREMENT" INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS, vol. 16, no. 4, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 185-191, XP000791086 ISSN: 0391-3988 page 2 figures 1,2	1-6
A	EP 0 272 414 A (FRESENIUS AG) 29 June 1988 (1988-06-29) cited in the application page 5, line 29 - line 35	1-6
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 1999

Date of mailing of the international search report

02/11/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lakkis, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1, EP 99/04689

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 0 911 043 A (POLASCHEGG HANS DIETRICH DR) 28 April 1999 (1999-04-28) page 3, line 32 - line 33 paragraphs '0030!', '0031!', '0042! figure 2B claims 1,5	1,3-6
P,A	-----	2
P,A	WO 98 32476 A (GOLDAU RAINER ;FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH (DE)) 30 July 1998 (1998-07-30) page 8, line 1 - line 8 page 9, paragraph 4 page 11, paragraph 4 -page 12, paragraph 2 figures 2A,2B -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, EP 99/04689

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0272414 A	29-06-1988	DE 3640089 A	01-06-1988
		DE 3774091 D	28-11-1991
		JP 2532261 B	11-09-1996
		JP 63143077 A	15-06-1988
EP 0911043 A	28-04-1999	DE 19747360 A	29-04-1999
WO 9832476 A	30-07-1998	EP 0894013 A	03-02-1999

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04689

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61M1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>POLASCHEGG H D: "AUTOMATIC, NONINVASIVE INTRADIALYTIC CLEARANCE MEASUREMENT" INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS, Bd. 16, Nr. 4, 1. Januar 1993 (1993-01-01), Seiten 185-191, XP000791086 ISSN: 0391-3988 Seite 2 Abbildungen 1,2</p> <p>---</p>	1-6
A	<p>EP 0 272 414 A (FRESENIUS AG) 29. Juni 1988 (1988-06-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 29 - Zeile 35</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Y Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Oktober 1999

Absendedatum des Internationalen Rechercheberichts

02/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lakkis, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04689

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP 0 911 043 A (POLASCHEGG HANS DIETRICH DR) 28. April 1999 (1999-04-28) Seite 3, Zeile 32 - Zeile 33 Absätze '0030!', '0031!', '0042! Abbildung 2B Ansprüche 1,5	1,3-6
P,A	---	2
P,A	WO 98 32476 A (GOLDAU RAINER ;FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH (DE)) 30. Juli 1998 (1998-07-30) Seite 8, Zeile 1 - Zeile 8 Seite 9, Absatz 4 Seite 11, Absatz 4 -Seite 12, Absatz 2 Abbildungen 2A,2B -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04689

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0272414 A	29-06-1988	DE 3640089 A	01-06-1988
		DE 3774091 D	28-11-1991
		JP 2532261 B	11-09-1996
		JP 63143077 A	15-06-1988
EP 0911043 A	28-04-1999	DE 19747360 A	29-04-1999
WO 9832476 A	30-07-1998	EP 0894013 A	03-02-1999